

[Review]

Osteoporosis as a general health problem in the elderly

Hirotohi Morii*

* Aino Gakuin College

Key words : osteoporosis, fracture, risk factor, atherosclerosis, depression

国民保健問題としての骨粗鬆症

森 井 浩 世*

キーワード：骨粗鬆症，骨折，危険因子，動脈硬化症，うつ状態

1. 疾患の定義

骨粗鬆症は骨量の減少，骨微細構造の崩壊，脆弱性の増強，易骨折性の増大を示す病態と定義されている。このような病態は次のように分類されている。

原発性骨粗鬆症

閉経後骨粗鬆症

老人性骨粗鬆症

続発性骨粗鬆症

副腎皮質ホルモン性

慢性関節リウマチ

甲状腺機能亢進症

糖尿病 1型および2型

性腺機能低下症

運動不足・不動性

栄養性

原発性骨粗鬆症は閉経後と老人性の2種類に分類されているが，閉経後骨粗鬆症は続発性に分類されている性腺機能低下症のなかに入れることができるであろう。原発性という意味は他の内分泌・代謝疾患でもそうであるが，明らかな原因が同定されていないとか，原因不明とかいう意味をしめしている場合が多い。その意味で閉経後の場合は卵巣機能の閉止が直接的な引き金になることは明らかであるが，そのメカニズムはなお解明されていない部分があり，また老人性骨粗鬆症の場合も不明の部分が多い。

2. 骨粗鬆症の疫学

WHO Scientific Group on Research on the Menopause in the 1990s¹⁾では閉経後の諸問題の一つとして骨粗鬆症とこれによる骨折が世界全体の死亡・合併症・医療経済の主要な原因であると述べている。1992年のMeltonら²⁾の論文を引用し，ヨーロッパ・日本・米国の3地域における閉経後の女性と高齢者における患者数は7,500万人と推定している。

WHOではWHO Task-Force on Global Strategy for Osteoporosisを組織し，骨粗鬆症の重要性を世界的な問題としてとらえ，疫学，診断，病態生理，予防と治療，介護などの問題点を整理し今後の問題として市民，医師，自治体などへの勧告とともに将来の研究課題をしめした³⁾。

骨粗鬆症予防マニュアル第2版⁴⁾によると人口統計平成10年の65歳以上の老年人口は2,000万人を超え，総人口に対する比率は16%を超えた。1996年に日本骨代謝学会診断基準検討委員会による骨粗鬆症診断基準にしたがって推定された患者数は50歳以上の女性について650-850万人に達し，この年齢層の人口に対する比率は28-36%ということになる⁴⁾。

* 藍野学院客員教授

3. 骨粗鬆症の危険因子

A. 骨量減少の危険因子

骨粗鬆症の危険因子として骨塩量の減少の危険因子と骨折の危険因子とがある。わが国では「骨粗鬆症の治療（薬物療法）に関するガイドライン」が同作成ワーキンググループによって作成されており、この中に低骨量と骨折の危険因子がまとめられている（表1）⁵⁾。これらは発表された多くの研究をまとめたものであるが、日本人以外の対象者についての因子も含まれている。

WHO 骨粗鬆症対策委員会による中間報告では先進国ならびに発展途上国を視野に入れており、遺伝、適度な運動、カルシウムと蛋白摂取を要因としてあげている。成長期の骨成長障害が骨粗鬆症発症の大きな要因であり、栄養面ではカルシウム・蛋白摂取、ことに蛋白摂取不足が重要でさらに小児期の疾患、ホルモン異常、神経性食思不振症、運動過剰による無月経、免疫抑制療法、化学療法、放射線療法などの影響が問題となる³⁾。

デンマークの研究者が最近まとめたものを紹介すると、表2のごとくである。年齢、内分泌、遺伝、ライ

表1 「骨粗鬆症治療（薬物療法）に関するガイドライン」に示された低骨量、骨粗鬆症に伴う骨折の危険因子

低骨量の危険因子	高年齢、女性、人種（アジア人、白人）、家族歴、小体格、やせ、低栄養、運動不足（不活動）、喫煙、過度のアルコール、カルシウム摂取不足、ビタミンD不足、ビタミンK不足、卵巣機能不全（遅発初経、各種無月経、早発閉経）、無出産歴、副腎皮質ステロイドの服用、胃切除例、諸種疾患合併例（甲状腺機能亢進症、糖尿病、腎不全、肝不全など）
骨粗鬆症にともなう骨折の危険因子	低骨量、過去の骨折歴、高齢、やせ、高身長、痴呆や脳神経疾患の合併、運動機能障害や視力障害の合併、睡眠薬や血圧降下薬の服用、踵骨超音波指標の低値、骨吸収マーカーの高値

（骨粗鬆症の治療（薬物療法）に関するガイドライン作成ワーキンググループ（代表折茂肇）：Osteoporosis Jpn 6：203-253, 1998³⁾）

表2 骨粗鬆症の危険因子

分類	内容
年齢	10歳毎に2倍のリスク
内分泌	過去の脆弱性骨折 早期閉経（45歳以下）：自然および手術 BMI低値（20以下）
遺伝	過去の無月経（6ヶ月以上） 一親等に小外傷による骨折 白人およびアジア人
ライフスタイル	女性 身体活動が少ない カルシウム摂取不足（0.5グラム以下） アルコール過剰（週あたり14単位以上） 喫煙

（Ravn P による。文献6）

フスタイルが取り上げられている⁶⁾。

B. 骨折の危険因子

骨折の危険因子はわが国のガイドライン作成ワーキンググループは表1に示すような因子をあげた。これを見ると、さまざまな因子があげられているが低骨量の他、骨に関する因子と高齢にともなう精神機能の低下や脳神経疾患の合併、運動機能障害や視力障害の合併などに分類できるであろう。

Suzukiらは日常生活をとりまく諸因子のなかで大腿骨頸部骨折におよぼす因子について検討を加え興味ある成績を報告した⁷⁾。これはヨーロッパにおいて開発されたMEDOS質問票と同一のものを使用したもので両者間の比較が容易である。骨粗鬆症財団によって「骨粗鬆症予防マニュアル⁴⁾」では両者を比較した論文が掲載された。

鈴木はわが国における調査をもとに転倒の危険因子として内的要因と外的要因を分け、内的要因を更に非可変的因子と可変的因子に分類した⁴⁾。

オーストラリアの前向き研究によると骨塩量と体の揺れ（sway）が骨折の重要な危険因子であり両者を合併した場合骨折の頻度が増大する⁸⁾。米国においても骨折危険因子の大規模研究がおこなわれている¹⁰⁾。これによると骨量減少以外の原因で大腿骨頸部骨折を生じうる原因として表3に示すような項目をあげている。このデータをFrancisが総説で紹介している⁹⁾。骨塩量減少は骨折の重要な原因であり、骨塩量の1SD低下とともに骨折の頻度は2-3倍に増加する⁹⁾。しかし80歳以上白人女性の70%は骨塩量が-2.5SD以下であるのに骨折をしめすのは一部である⁹⁾。このため高齢者ではZスコアを用いる方がよいとす

表3 米国における大規模試験でえられた大腿骨近位部骨折の骨塩量減少以外の原因

事項の種類	事項
身体状況	80歳以上 母親の大腿骨頸部骨折 50歳以後の骨折 いままでの健康状態不良 甲状腺機能亢進症の既往 安静時脈拍 80/分以上
薬剤などの使用	抗痙攣薬による治療 現在長期間のベンゾジアゼピン使用 カフェイン摂取かコーヒーカップ2杯以上
ライフスタイル 日常生活	立位4時間以内/日 運動のために歩行しない 椅子から立ち上がるのに腕で支える 立体感覚喪失 コントラスト視覚の低下

（Francis R による。文献9）

る考えがある。BMDのZスコアが0以上であれば骨折の既往があっても治療は不要である。Zスコアが0以下であれば治療をおこなう。

米国における調査のその他の要因をみると、慢性疾患の既往が大きな要因である。脈拍が80以上というのは様々の理由が考えられるが、心機能、貧血その他の要因でQOLの低下がもたらされていると考えられる。

4. 他疾患合併の必然性

A. 大腸癌

平成8年から生活習慣病の概念が導入され、平成9年版の厚生白書には糖尿病、肥満症、高脂血症、高尿酸血症、循環器病、大腸癌、歯周病が生活習慣病として記載されている¹¹⁾。大腸癌発症の危険因子としてβカロチンを含む黄緑野菜、脂肪過多の食事の他、カルシウム・ビタミンD不足もあげられている¹²⁾。骨粗鬆症はカルシウム・ビタミンD不足も危険因子として考えられており、両者に共通の危険因子ということになる。

B. 乳 癌

閉経後骨粗鬆症の治療に更年期障害の一つとして女性ホルモンを使用したときの乳癌の頻度増加から骨塩量と乳癌との関係も注目されている。Hadjjiら¹³⁾は平均年齢54.4歳の2,492名の女性について調査し242名の乳癌既往歴のある女性を見いだした。踵骨の骨塩量を超音波法で測定しstiffness index(骨硬度の指標)を数字の順に4分割し乳癌のオッズ比を各群でみると骨塩量の少ない方から1.0, 1.6, 3.4, 2.9であり最大値を示す群で乳癌の多いことが示された。これらの値を計算する前に年齢、女性ホルモンの使用量などを一致させた対象者を選んでいる。すなわち従来女性ホルモンの使用が乳癌に連るとされているが、この研究ではそれ以外の要因があることを示唆するという。

C. 前立腺癌

前立腺癌と骨粗鬆症との関係については最近男性の骨粗鬆症が注目され、研究されるようになった。Zhangら¹⁴⁾はFramingham Studyにおける47-80歳の高齢者男性996名について手のX線像から第二中手骨の骨塩量を測定した。17.5年(追跡期間の中央値)にわたって追跡し、その期間に96例の前立腺癌が見いだされた。骨塩量の程度から順に5分割したと

ころCox proportional hazard modelによる分析によって前立腺癌の頻度は骨塩量の少ない方から3.9, 4.2, 7.1, 6.5, 7.6 / 1,000 person-yearsであったが、年齢、教育歴、身長、体重度(BMI)、喫煙歴、アルコール消費などを一致させると、1.0, 1.1, 1.8, 1.6, 1.8となった。骨塩量の多い方に前立腺癌の頻度が高いことになるがこの理由について著者は男性ホルモンとIGF-1の増加を推定している。

D. 動脈硬化症

動脈硬化症と骨粗鬆症の関係も最近注目されはじめた。血管の石灰化は骨組織の石灰化と共通点が多く、また血管の石灰化は動脈硬化の初期に発現するので臨床的にも関係がある可能性が推定されていた。Kielら¹⁵⁾は年齢が35-76歳の146名の男性と35-77歳の157名の女性について冠状動脈の石灰化をEBCT(electron beam computed tomography), DXAによって椎骨と大腿骨近位部の骨塩量を測定した。骨塩量と冠状動脈の石灰化は女性において負の相関関係をもとめたが男性ではみとめられていない。このことから女性では骨塩量の減少が冠状動脈の石灰化に関係すると考えられる。

5. 精神状態と骨粗鬆症

骨粗鬆症の諸症状からQOLの低下をきたし、心理的要因にも影響をあたえらる。また加齢にともなって増加する痴呆状態が転倒の機会を増大させる可能性があり、この面からの検討も必要である。

A. うつ病

東ら¹⁶⁾は大阪府下骨粗鬆症専門外来に受診中の287名の骨粗鬆症患者に次のような質問票による調査(表4)をおこなった。これによるとSDSについては有意に骨折群で高値であった(表5)。すなわち骨折の存在はうつ状態を起こしていることがしめされた。

Shawら¹⁷⁾は過去の文献を検索し精神的要因が様々な疾患の発症にどのように関与するかを検討した。このような内容を有する研究は54編であった。心血管疾患21編、AIDS8編、癌10編、ハンチントン病10編、糖尿病2編、脊髄小脳性運動失調1編、骨粗鬆症2編であったという。うつ状態、不安、健康状態についての認識の欠如、心理的葛藤などについて短期間では大多数の研究で肯定的結果であった。不安、うつ、葛藤のうち前2者は短期間では有意に陽

表4 心理試験

試験名	略語	提唱者
Life satisfaction index A 人生満足度評価	LSIA	Neugarten BL (1961) J Geront 16: 134 - 143
Self-esteem scale 自尊感情尺度	SES	Rosenberg M (1965) Society and Adolescent Self-Image, Princeton U Press
The state-trait anxiety inventory 状態不安尺度	STAI	Spielberger CD (1970) Manual for the State-Trait Anxiety Inventory, Consult Psychologist Press
Self-rating depression scale うつ状態尺度	SDS	Zung WWK (1965) Arch Gen Psychiat 12: 63 - 70

(文献 16)

表5 脊椎骨折の有無と QOL

	骨折群 M±SD (n)	非骨折群 M±SD (n)	有意差*
LSIA	12.1 ± 4.1 (48)	12.5 ± 3.3 (141)	NS
SES	35.8 ± 5.3 (56)	36.0 ± 6.4 (146)	NS
STAI	38.9 ± 8.1 (49)	40.3 ± 9.3 (144)	NS
SDS	41.5 ± 8.0 (34)	37.8 ± 8.3 (93)	< 0.05

* Mann-Whitney U test, NS: not statistically significant
(文献 16)

性の結果であったが長期にわたると証明できなかった。Horrobin ら¹⁸⁾はうつが糖尿病、心血管疾患、免疫異常、多発性硬化症、癌、骨粗鬆症、加齢などと関連していたことをしめした。うつ状態でない患者に比べて臨床経過は不良であった。この病態生理として脂肪酸とリン脂質の代謝異常が関与するという。ポルトガルでは Coelho ら¹⁹⁾が 102 名の白人女性について Beck depression Inventory (BDI), Symptom Checklist-90 Revised (SCL-90-R), Psychological General Well-Being Indexなどを調査した。骨粗鬆症の頻度は 47.1% であった。骨粗鬆症の患者は有意に BDI が高値、SCL-90-R による敵意、不安感 は低値をしめした。このように骨粗鬆症の患者は加齢、体重度など骨の状態に影響する諸因子と独立してうつ症状がみられることをしめした。

Whooley ら²⁰⁾は米国において 7,414 名の白人高齢者女性について検討し、うつの患者は 6.3% であったが骨塩量はうつの有無で有意差がなかったが、うつを有する例では転倒しやすくオッズ比は 1.6 であった。うつを有する患者では非椎骨骨折の頻度は 40% であり、hazard ratio は 1.4 で有意に高頻度であった。この研究からうつ病は高齢女性の骨折の危険因子であると結論している。

これらの研究をみると骨塩量減少に関与するという点については一致していないが、骨折しやすい点で一致していると考えられる。メカニズムとして上記脂質代謝異常¹⁸⁾の他、下垂体副腎系、中枢神経系のノルエ

ピネフリン異常²¹⁾、副腎皮質ホルモン分泌増加²²⁾などが提案されている。

B. 痴呆

痴呆と骨塩量、骨折との関係を論じた研究は多くないが、いずれも女性において女性ホルモンが欠乏することが病態生理上重要であることで一致している。

Rose ら²³⁾は主として西欧から発表された 56 編の論文を検証し、大腿骨近位部の骨折後 3 分の 1 は死亡する。骨折の 2 大原因は転倒と骨脆弱性にある。もっとも重要な危険因子は神経筋機能障害、視力障害、合併症、痴呆、骨塩量低下、アルコール摂取、喫煙、不動であった。Ranstam ら²⁴⁾は 6 カ国の大規模調査をおこなった。痴呆、心血管疾患、パーキンソン症候群との関与については部分的にしか説明できなかったとしている。

このように痴呆の骨折の危険因子としての関与は可能性が高いが、Ranstam ら²⁴⁾の大規模調査でも前向きな研究を計画するべきと述べており今後の検討が必要である。

6. わが国における研究

わが国においては 1993 年に骨粗鬆症財団、1999 年に日本骨粗鬆症学会が設立され、前者は厚生省管轄の法人として研究費の援助を受け毎年研究班による研究が積み重ねられてきた。それぞれの研究に対して報告書が出版された(以下国庫は老人保健健康増進等事業のこと)。

A. 平成 4 年度:

骨粗鬆症の早期発見のための検診手法の開発に関する研究(その 1, その 2)

(班長: 森田陸司, 宮下充正)(国庫)

B. 平成5年度：

骨粗鬆症に関する寝たきりの実態とその予防に関する研究——骨粗鬆症検診の有効性に関する研究——

(班長：井上哲郎) (国庫)

東京都、大阪府、兵庫県、茨城県、三重県、滋賀県などにおける検診の実態と問題点を整理したものである。

C. 平成6年度

a. 骨粗鬆症検診による受診者のリスク別予防方策の研究

(班長：多田羅浩三) (国庫)

b. 転倒防止対策のための調査研究事業

(班長：鈴木隆雄) (社会福祉医療事業団)

D. 平成7年度

a. 骨粗鬆症と寝たきり防止の為に年齢に応じた保健事業の体系化に関する研究事業(班長：太田寿城) (国庫)

b. 骨粗鬆症予防のための保健福祉的健康教育施行プログラムの有効性の調査研究事業

(班長：鈴木隆雄) (社会福祉医療事業団)

E. 平成8年度

a. 高齢検診受診者のQOL向上のための保健活動の在り方の研究

(班長：森井浩世) (国庫)

全国の大学・研究所を中心に骨塩量の測定、骨折の検診をおこない、運動量、食事の質との関連を調査したものである。各施設において使用されている問診表を集積し今後の利用に資せるようにした。ことにヨーロッパにおいて使用されているものを日本の実状にあうように改変されたものもあり、国際的な対比を容易にしたといえる。

b. 高齢者の健康教育の効果および今後の健康教育の在り方に関する調査研究事業

(班長：芳賀 博) (社会福祉医療事業団)

F. 平成9年度

a. 骨検診を実施した結果の評価と今後の保健活動の望ましい手法の研究

(班長：橋本 勉) (国庫)

b. 骨粗鬆症の高齢者に対する日常生活の在り方の調査研究事業

(班長：大内尉義) (社会福祉医療事業団)

施設入所者・外来通院者の椎骨骨折とADLとの関係を検討したものである。ここでは現在のADL評価問診票、現在のコミュニケーション・認知感情機能評価表、現在の自覚症状評価表、長谷川式簡易知能評価スケール、意欲の指標(vitality index)、Geriatric depression scale (GDS)、X線判定表などが調査項目として提案された。

G. 平成10年度

a. 骨粗鬆症検診の予後調査に基づく検診と指導のあり方に関する調査研究

(班長：太田寿城) (国庫)

b. 高齢者の転倒(骨折)予防のための環境要因調査とその対策検討事業

(班長：林 泰史) (社会福祉医療事業団)

東京都における地域住民の転倒の実態、骨折患者の転倒の実態、転倒(骨折)の予防などについてまとめたものである。骨折患者の疾病状況として骨粗鬆症80.5%、高血圧29.0%、白内障27.5%、痴呆30.1%の合併がみられた。

H. 平成11年度

a. 骨粗鬆症対策のための縦断的方法によるライフスタイル及び骨量と骨折発生の関係に関する調査研究(班長：太田寿城) (国庫)

骨量とその後の骨折発生の関係、骨折・転倒の発生状況、骨折発生のリスク、生活習慣と骨量の変化率との関係などが検討された。

b. 高齢者の事故や障害を防ぐための体力づくりプランの作成事業——足腰をきたえるために——

(班長：鈴木隆雄) (社会福祉医療事業団)

以上のごとく骨粗鬆症財団では厚生省と社会福祉医療事業団の援助を受けて骨粗鬆症にともなう骨折の実態と危険因子の分析さらには予防の方策について地味な研究を促進してきた。

7. まとめと今後の課題

骨粗鬆症は世界的に重要な保健問題であり、生活習慣病としての側面を有すると考えられ、この面の実態の解明がおこなわれ、一定の成果をあげつつある。と

りわけ骨粗鬆症を全身疾患としてとらえ、他の慢性疾患や癌との関係も次第に解明されてきた。

一方で治療薬の研究もすすめられており、今後はこれら薬剤の適正な使用法についてさらに研究が必要である。

これらは原発性骨粗鬆症に関する研究であるが、続発性骨粗鬆症に関する研究も次第に集積されており、それぞれの危険因子と予防治療の方法が提案されている段階である。

文 献

- 1) WHO Scientific Group on Research on the Menopause in the 1990s. Research on the Menopause in the 1990s. Report of a WHO Scientific Group. #866. World Health Organization, Geneva 1996
- 2) Melton L.J. III et al. Perspective. How many women have osteoporosis? J. Bone Miner. Res. 7 : 1005 - 1010, 1992
- 3) WHO Task-Force for global Strategy for Osteoporosis. WHO 世界規模骨粗鬆症対策委員会中間報告と勧告 Osteoporosis Int. 10 : 259 - 264, 1999
翻訳 森井浩世 Osteoporosis Jpn. 7 : 487 - 496, 1999
- 4) 骨粗鬆症財団監修 骨粗鬆症予防マニュアル 第2版 日本医事新報, 東京 2000
- 5) 骨粗鬆症の治療(薬物療法)に関するガイドライン作成ワーキンググループ(代表 折茂 肇) Osteoporosis Jpn. 6 : 203 - 253, 1998
- 6) Ravn P. Osteoporosis: primary prevention. in Hosking D., Ringe J. eds., Treatment of Metabolic Bone Disease: Management Strategy and Drug Therapy, Martin Dunitz, London 2000, pp.123 - 141
- 7) Suzuki T. et al. A case control study of risk factors for hip fractures in the Japanese elderly by MEDOS questionnaire. Bone 21 : 461 - 467, 1997
- 8) Nguyen T. et al. Prediction of osteoporotic fractures by postural instability and bone density. Br. Med. J. 307 : 1111 - 1115, 1993
- 9) Francis R. Management of established osteoporosis. in Hosking D., Ringe J. eds., Treatment of Metabolic Bone Disease: Management Strategy and Drug Therapy, Martin Dunitz, London 2000, pp.143 - 162
- 10) Cummings S.R. et al. for the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Risk factors for hip fracture in white women. N. Engl. J. Med. 332 : 767 - 773, 1995
- 11) 厚生省 厚生白書 平成9年版 ぎょうせい 東京 平成9年
- 12) Baron J.A. Calcium supplements for the prevention of colorectal adenomas. N. Engl. J. Med. 340 : 101 - 107, 1999
- 13) Hadji P. et al. Bone mass and the risk of breast cancer. The influence of estrogen exposure and other reproductive correlates. J. Bone Miner. Res. 15 : (suppl 1) : S 141, # 1009, 2000
- 14) Zhang Y. et al. Bone mass and the risk of prostate cancer among men: The Framingham study. J. Bone Miner. Res. 15 : (suppl 1) : S 159, # 1083, 2000
- 15) Kiel D.P. et al. Low bone mineral density (BMD) is associated with coronary artery calcification. J. Bone Miner. Res. 15 : (suppl 1) : S 160, # 1087, 2000
- 16) 東ますみら 骨粗鬆症患者の心理的側面からみた QOL Osteoporosis Jpn. 8 : 269 - 271, 2000
- 17) Shaw C. et al. Psychological impact of predicting individuals risks of illness: a systematic review. Soc. Sci. Med. 45 : 1571 - 1598, 1999
- 18) Horrobin D.F. et al. Depression and bipolar disorder: relationships to impaired fatty acid and phospholipid metabolism and to diabetes, cardiovascular disease, immunological abnormalities, cancer, ageing and osteoporosis. Possible candidate genes. Prostaglandins-Leukot. Essent-Fatty-Acids 60 : 217 - 234, 1999
- 19) Coelho R. et al. Bone mineral density and depression: a community study in women. J. Psychosom. Res. 46 : 29 - 35, 1999
- 20) Whooley M.A. et al. Depression, falls, and risk of fracture in older women. Arch. Intern. Med. 159 : 484 - 490, 1999
- 21) Gold P. W. et al. The endocrinology of melancholic and atypical depression: relation to neurocircuitry and somatic consequences. Proc. Assoc. Am. Physicians 111 : 22 - 34, 1999
- 22) Deuschle M. et al. Effects of major depression, aging and gender upon calculated diurnal free plasma cortisol concentrations: a re-evaluation study. Stress 2 : 281 - 287, 1998
- 23) Rose S. et al. Hip fractures. An epidemiological review. Bull. Hosp. Jt. Dis. 58 : 197 - 201, 1999
- 24) Ranstam J. et al. A mental-functional risk score for prediction of hip fracture. Age Ageing 25 : 439 - 442, 1996